

Verhalten der Glucosekonzentration im Blut
bei stoffwechselgesunden und adrenalekto-
mierten Ratten während Peritonealdialysen
mit Glucose, Glucosevorstufen oder Mannit
enthaltenden Spüllösungen

Bernhard Staudt

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER KLINISCH-EXPERIMENTELLEN
ABTEILUNG DER FORSCHERGRUPPE DIABETES
(Leiter: Professor Dr. med. H. Mehnert)

UND AUS DER III. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES
MÜNCHEN SCHWABING
(Chefarzt: Professor Dr. med. H. Mehnert)

Verhalten der Glucosekonzentration im Blut
bei stoffwechselgesunden und adrenalekto-
mierten Ratten während Peritonealdialysen
mit Glucose, Glucosevorstufen oder Mannit
enthaltenden Spüllösungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Staudt

aus
Bruckmühl

1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. H. Mehnert

Koreferent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 1972



Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	Seite 1
II. Methodik	Seite 4
A. Versuchsvorbereitungen	Seite 4
B. Versuch	Seite 6
C. Zusammensetzung der Spüllösungen	Seite 6
D. Analytische Bestimmungsmethoden	Seite 7
E. Statistik	Seite 8
III. Ergebnisse	Seite 9
A. Stoffwechselgesunde Ratten	Seite 9
1. Vorbereitende Versuche	Seite 9
a) Einfluss von Nembutal ^R - Narkose auf die Blutglucosekonzentration	Seite 10
b) Einfluss von Nembutal ^R - Narkose und operativer Manipulation auf die Blutglucosekonzentration	Seite 10
c) Einfluss von "imitierter Dialyse" auf die Blutglucosekonzentration	Seite 10
d) Einfluss von 0,9 %iger NaCl-Lösung auf die Blutglucose- und Blutlactatkonzentration	Seite 11
e) Serumkonzentrationen von Harnstoff, Eiweiss, Natrium und Kalium bei "imitierter Dialyse" und Nembutal ^R -Narkose mit operativer Manipulation	Seite 11
2. Verhalten der Blutglucosekonzentration unter Einfluss von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen	Seite 12

a) 1,5 % Glucose enthaltende Spüllösung	Seite 13
b) 1,5 % Sorbit enthaltende Spüllösung	Seite 13
c) 1,5 % Xylit enthaltende Spüllösung	Seite 13
d) 1,5 % Laevulose enthaltende Spüllösung	Seite 14
e) 1,5 % Mannit enthaltende Spüllösung	Seite 14
3. Lactatkonzentration im Blut bei Dialysen mit verschiedenen zucker- haltigen Spüllösungen	Seite 14
4. Seruminsulin bei Dialysen mit ver- schiedenem Zucker enthaltenden Spüllösungen	Seite 15
5. Verhalten von Harnstoff, Eiweiss, Natrium und Kalium im Serum bei Dialysen mit verschiedenen zucker- haltigen Spüllösungen	Seite 16
6. Verhalten von Blutglucose, Serum- insulin, Blutlactat, Blut-pH, CO ₂ - Partialdruck und Standardbicar- bonat bei "imitierten Dialysen" und bei Dialysen mit Glucose und Sorbit enthaltenden Spüllösungen und einer Lactatkonzentration von 100 und 150 mval/l	Seite 18
a) Blutglucosekonzentrationen	
a ₁) "Imitierte Dialyse"	
a ₂) 1,5 % Glucose enthaltende Spüllösung mit 100 mval/l Lactat	Seite 19
a ₃) 1,5 % Glucose enthaltende Spüllösung und 150 mval/l Lactat	Seite 20

a₄) 1,5 g% Sorbit enthaltende
 Spüllösung mit 150 mval/l
 Lactat

Seite 20

b) Seruminsulinkonzentrationen

Seite 20

c) Blutlactatkonzentrationen

Seite 20

d) Blut-pH

Seite 23

e) CO₂-Partialdruck

Seite 24

f) Standardbicarbonat

Seite 24

7. Lactatkonzentrationen im Dialysat

Seite 25

B. Adrenaletomierte nicht diabetische Ratten

Seite 26

1. Blutglucoseverhalten, Lactatkonzentration
 im Blut und Seruminsulin bei Verwendung
 von 0,9 %iger NaCl-Lösung

Seite 26

2. Blutglucosekonzentration bei Verwendung
 von Dialyselösungen mit unterschiedli-
 chen Zuckerzusätzen

Seite 27

a) 1,5 g% Glucose enthaltende Spüllösung

Seite 28

b) 1,5 g% Sorbit enthaltende Spüllösung

Seite 28

c) 1,5 g% Xylit enthaltende Spüllösung

Seite 28

d) 1,5 g% Laevulose enthaltende Spüllösung

Seite 29

3. Lactatkonzentration im Blut bei Verwen-
 dung von Dialyselösungen mit unterschiedli-
 chen Zuckerzusätzen

Seite 29

4. Insulinkonzentration im Serum bei Ver-
 wendung von Dialyselösungen mit unter-
 schiedlichen Zuckerzusätzen

Seite 30

5. Harnstoff, Eiweiss, Natrium und Kalium
 im Serum bei Verwendung von Dialyselö-
 sungen mit verschiedenen zuckerhaltigen
 Spüllösungen

Seite 31

IV. Diskussion

Seite 33

1. Physiologie und Pathophysiologie der
 Peritonealdialyse

Seite 33

2. Gluconeogenese und Stoffwechselwege der verschiedenen Zuckeralkohole und des Lactats	Seite 34
3. Physiologie und Pathophysiologie der Blutglucosehomöostase	Seite 37
V. Zusammenfassung	Seite 44
VI. Literaturverzeichnis	Seite 45

I. Einleitung

Hämo- und Peritonealdialyse ermöglichen die Elimination harnpflichtiger Substanzen und die Regulation des Elektrolyt-, Säure- und Basen- sowie des Wasserhaushaltes (14,16,25). Sie haben in den letzten zwanzig Jahren eine wesentliche Weiterentwicklung erfahren.

Die Peritonealdialyse, weniger aufwendig als die Hämodialyse und bei sachgerechter Durchführung relativ komplikationsarm (46,48), wird heute bereits häufig angewendet. Das Peritoneum wird als semipermeable Membran verwendet. Da das Peritoneum aber eine lebende Membran darstellt, sind die Verhältnisse auf Grund zum Teil spezifischer Transportmechanismen etwas komplizierter als die physikochemisch relativ objektiv erklärbaren passiven Transportmechanismen, wie sie bei der Hämodialyse vorwiegend auftreten.

Historisch geht dieses Behandlungsverfahren auf das Jahr 1877 zurück, in dem WEGENER erste Tierversuche in Form von Bauchfellspülungen mit Kochsalz-, Glucose- und Glycerinlösungen durchführte (11). 1923 wurden von GANTER (18) die ersten Versuche am Menschen durchgeführt. Bei seinen Versuchen konnte er " die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blut durch Peritonealdialyse " zeigen. Technische Schwierigkeiten sowie auftretende Peritonitiden verwehrten dieser Methode aber den Eingang in die Klinik. Erst in der zweiten Hälfte der fünfziger Jahre wurde wieder mehr an dieser Methode gearbeitet. Im klinischen Gebrauch haben sich Lösungen in der Zusammensetzung, wie sie die Tabelle 1 zeigt, durchgesetzt.

Tabelle 1

Zusammensetzung der handelsüblichen Spüllösungen

Na ⁺	140,5 mval/l	Ca ⁺⁺	3,5 mval/l
K ⁺	4,0 mval/l	Lactat	44,5 mval/l
Cl ⁻	105,0 mval/l	Glucose	15,0 g/l
Mg ⁺⁺	1,5 mval/l		

Da Kalzium in Gegenwart von Natrium-Bicarbonat ausfällt und Glucose mit Bicarbonat zusammen nicht sterilisiert werden kann, wird Lactat zugesetzt. Man geht dabei von der Überlegung aus, daß Lactat nach erfolgter Resorption enzymatisch in Bicarbonat umgewandelt wird (40). Wegen der bei Niereninsuffizienz häufig ausgeprägten metabolischen Acidose wird eine Lactatkonzentration gewählt, die die normale Bicarbonatkonzentration deutlich übertrifft.

Neben den Elektrolyten in Serumkonzentration ist der Lösung noch Zucker als osmotisch wirksame Substanz zugesetzt. Somit ergibt sich für die handelsüblichen Lösungen eine Gesamtosmolarität von 380 mosm/l.

Seit Einführung der Insulinbehandlung ist das Leben der Diabetiker nicht mehr so stark durch das Coma Diabeticum bedroht. Statt dessen hat als Spätkomplikation des Diabetes Mellitus die 1936 erstmalig von KIMMELSTIEL und WILSON beschriebene Glomerulosklerose an Häufigkeit beträchtlich zugenommen (20,26,43). Nach ZOLLINGER sterben 6% der Diabetiker, vor allem jugendliche Diabetiker, an Urämie (55). Da eine kausale Therapie dieser Erkrankung nicht möglich ist, hat bei urämischen Symptomen nur die Dialysebehandlung noch Aussicht, lebensverlängernd zu wirken. Hierbei kann es jedoch durch den Zusatz von 1,5 g% Zucker zu den Spüllösungen bei Diabetikern zu einer Stoffwechselentgleisung kommen.

So werden von ABERLE et al (1), von KESSEL sowie von CHAZAN (12) enorme Blutzuckererhöhungen bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage unter Dialysebehandlung mit glucosehaltigen Spüllösungen beschrieben. Die Blutzuckerwerte erreichen dabei Werte bis zu 1 200 mg %. Durch Zusatz anderer Zucker wurde versucht, diese Komplikation zu umgehen. Verwandt wurden dazu Sorbit, Mannit, Xylit und Laevulose (1,17,27). Die Effektivität der Peritonealdialyse wurde dadurch nicht verändert. Bei Verwendung von Laevulose und Mannit stiegen aber die Blutzuckerwerte nach KOPP (28) um 40 mg % an, blieben bei Sorbit enthaltenden Spüllösungen hingegen unverändert (37).

Im Gegensatz dazu beobachtete KUHLMANN (32) bei insulinbedürftigen jugendlichen Diabetikern unter Xylit und Sorbit enthaltenden Spüllösungen während Dialysebehandlung Stoffwechselentgleisungen mit Blutzuckerwerten bis zu 700 mg%. Dieses Verhalten der Glucosekonzentration im Blut bei Peritonealdialyse gab Veranlassung, den gluconeogenetischen Effekt verschiedener insulinunabhängig metabolisierbarer und osmotisch wirksamer Zuckerzusätze zur Spüllösung im Tierexperiment zu untersuchen. Zusätzlich sollte nach weiteren Faktoren gesucht werden, die für diese Glucoseneubildung verantwortlich sein könnten.

II. Methodik

Für alle tierexperimentellen Stoffwechseluntersuchungen unter Bedingungen der Peritonealdialyse wurden 200 bis 350g schwere Albinoratten verwandt. Die ermittelten Untersuchungsergebnisse wurden an zwei unterschiedlichen Gruppen gewonnen:

Gruppe A: stoffwechselgesunde Ratten

Gruppe B: adrenalektomierte Ratten

A. Versuchsvorbereitungen

In der Gruppe A befanden sich insgesamt 159 stoffwechselgesunde Tiere. Wenn auch bei Ratten ein Spondiabetes kaum jemals beobachtet wird (13), wurde an 48 Tieren eine Glucosebelastung mit 2g/kg Körpergewicht einer 25%igen Glucoselösung intraperitoneal, unter kurzer Äthernarkose vor Versuchsbeginn, durchgeführt. Die Blutentnahme für Blutzuckerbestimmungen erfolgte aus der Schwanzvene unter Äthernarkose.

Bei 49 Ratten der Gruppe B ist eine Adrenalektomie von dorsal nach GRIFFITH (13) vorgenommen worden. Während zehntägiger Beobachtungszeit, um einem Elektrolytverlust vorzubeugen, wurde eine 0,9%ige NaCl-Lösung zum Trinken verabreicht. Im Anschluß daran wurden Dialyseuntersuchungen durchgeführt.

Alle Versuchstiere haben vor Versuchsbeginn 24 Stunden gehungert. Zur Anästhesie wurde Nembutal^R (Äthyl-1-methyl-butyl-barbitursaures Natrium) in einer Dosierung von 0,1 ml/100g Körpergewicht subcutan injiziert. Bei adrenalektomierten Tieren wurde mit dem Nembutal^R zusätzlich Atropinum sulfuricum 0,0005 gegeben um einem mehrmals beobachteten Vagusreiz beim Einführen des Katheters in die V. jugularis vorzubeugen. Nach Eintritt der Narkose wurden die Tiere in Rückenlage aufgespannt. Nach einem deltaförmigen Hautschnitt am Hals wurde die V. jugularis präpariert, ein Katheter für die notwendigen Blutentnahmen eingeführt und fixiert. Mit einer Lösung Lique-

min^R - 0,9%ige NaCl-Lösung 1: 20 wurde der Katheter nach jeder Blutentnahme aufgefüllt, um den Katheter für die Versuchsdauer durchgängig zu halten.



Abb. 1 Versuchsanordnung

B. Versuch

Zur intraabdominellen Applikation der Dialyseflüssigkeit wurde der untere Bauchraum mit einer siebartig vorpräparierten Braunüle nach Fellincision blindpunktiert und die Braunüle möglichst weit in die Bauchhöhle vorgeschoben. An jeder Ratte sind 6 Dialyseperioden durchgeführt worden. Sämtliche Tiere bekamen pro Dialyseperiode 50 ml einer auf 37° C vorgewärmten entsprechend sterilen Spülflüssigkeit mittels einer Rekordspritze intraperitoneal infundiert. Nach einer intraabdominellen Verweildauer von 20 Minuten wurde durch einfache Heberdrainage das Dialysat über die gleiche Braunüle abgelassen, in kleine Plastikfläschchen abgefüllt und zur weiteren laborchemischen Untersuchung verwendet bzw. bis zum Zeitpunkt der Analyse eingefroren.

C. Zusammensetzung der Spüllösungen

Ausgehend von einer üblichen Dialyselösung mit 1,5 g Glucosegehalt und einem Lactatzusatz von 44,5 mval/l sind modifizierte Lösungen verwandt worden, in denen der Glucoseanteil gegen Xylit, Sorbit, Laevulose und Mannit in gleicher Konzentration ausgetauscht wurde (41,42).

Die genaue Zusammensetzung der Spüllösungen gibt die Tabelle 1 wieder (siehe Seite 1).

In weiteren Untersuchungsreihen sind Ratten mit zuckerfreier 0,9%iger NaCl-Lösung bzw. mit Lösungen dialysiert worden, die 1,5 g% Glucose oder Sorbit und 100 bzw. 150 mval/l Na-Lactat enthielten. Abweichend von den übrigen Versuchen wurde nur einmal über drei Stunden dialysiert. Damit sollten neben Veränderungen des Stoffwechsels auch evtl. Änderungen des Säure-Base-Verhaltens geprüft werden. Die durch die erhöhte Lactatmenge notwendige Osmolaritätskorrektur wurde an den Salzen der Lösungen vorgenommen. Lösungen mit 100 mval/l Lactat enthielten demnach 11,105 g Na-Lactat, 0,4 g KCl, 0,26 g CaCl₂, 2,3 g NaCl und 15g Glucose

in 1 000 ml H₂O. Bei Lösungen mit 150 mval/l Lactat wurde die notwendige Korrektur am NaCl durchgeführt, da durch die große Menge an Na-Lactat bereits viel Na⁺ angeboten wurde.

D. Analytische Bestimmungsmethoden

Blutentnahme für analytische Bestimmungen wurden während des Versuches entweder vor Beginn und am Ende der Dialyse oder vor Beginn der 1. Dialyseperiode und am Ende jeder der insgesamt 6 Dialyseperioden mit Hilfe des Jugulariskatheters durchgeführt. Bei der oben aufgeführten Versuchsreihe mit verändertem Lactatzusatz wurde jeweils halbstündlich Blutzucker und jeweils stündlich das Säure-Base-Verhalten untersucht.

Analytische Bestimmungen im auslaufenden Dialysat sind nach jeder Dialyseperiode vorgenommen worden.

1. Bestimmungsmethoden im Blut:

- | | |
|--------------------------------|---|
| a) Glucose | 0,2 ml Blut; enzymatische Blutzuckerbestimmung, Hexokinase-methode nach Boeringer Mannheim (15) |
| b) Lactat | 0,5 ml Blut; UV-Test nach Boeringer |
| c) pH | 0,025 ml Blut; pH-Meter nach Astrup (3) |
| d) P _{CO₂} | 0,2 ml Blut; Tonometer und pH-Meter nach Astrup (3) |
| e) Standard-bicarbonat | Säure/Basen-Blut pCO ₂ -Nogramm nach Siggaard Andersen (2) |

2. Bestimmungsmethoden im Serum:

- | | |
|----------------|---|
| a) Harnstoff | 0,1 ml Serum; enzymatische Harnstoffbestimmung, Farbtest nach Boeringer (10) |
| b) Eiweiß | 0,1 ml Serum; Biuret Methode, Schweizerhall (49) |
| c) Insulin | 0,1 ml Serum; immunreaktives Insulin nach Hales und Randle, Biochemical Center Amersham /England (19) |
| d) Elektrolyte | 0,1 ml Serum; im Flammenphotometer (15) |

3. Bestimmungsmethoden im Dialysat:

- a) Glucose 0,1 ml Dialysat; bei Glucose enthaltenden Lösungen nach Verdünnung mit 1: 20 nach der enzymatischen Blutzuckerbestimmung, Hexokinase-methode nach Boeringer (15)
- b) Glucose 0,1 ml Dialysat; bei Glucosevorstufen enthaltenden Lösungen nach enzymatischer Blutzuckerbestimmung, Hexokinase-methode nach Boeringer (15)
- c) Sorbit/
Xylit 0,5 ml Dialysat; Polyol-Test nach West und Rapoport; Verdünnung nach Vorversuchen bis 1:400 (53)
- d) Harnstoff 0,1 ml Dialysat; enzymatische Harnstoffbestimmung, Farbtest nach Boeringer (10)
- e) Lactat 0,1 ml Dialysat; UV-Test nach Boeringer nach Verdünnung bis 1:10
- f) Eiweiß 0,1 ml Dialysat; Biuret Methode, Schweizerhall (49)
- g) Pyruvat 0,4 ml Dialysat; UV-Test nach Boeringer
- h) Kreatinin 0,2 ml Dialysat; Jaffé-Reaktion (21)

E. Statistik

Bei der statistischen Auswertung wurden das arithmetische Mittel ($\bar{x}$ = Mittelwert) und die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert (Standardabweichung=S) errechnet. Die Signifikanz wurde nach dem t-Test nach STUDENT für nicht gepaarte Daten ermittelt (47).

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Standardabweichung

$$S\bar{x} = \sqrt{\frac{S}{n}}$$

Standardfehler

III. Ergebnisse

A. Stoffwechselgesunde Ratten

1. Vorbereitende Versuche

Vor Beginn gezielter Dialyseuntersuchungen wurde abgeklärt, inwieweit Einflüsse der Versuchsanordnung Auswirkungen auf das Verhalten der Blutglucosekonzentration bei stoffwechselgesunden Ratten ausüben.

Mittelwerte der Blutglucosekonzentration stoffwechselgesunder Ratten während Nembutal-Narkose, operativer Manipulationen, „imitierter Dialysen“ und Dialysen mit 0,9%igen NaCl-Lösungen

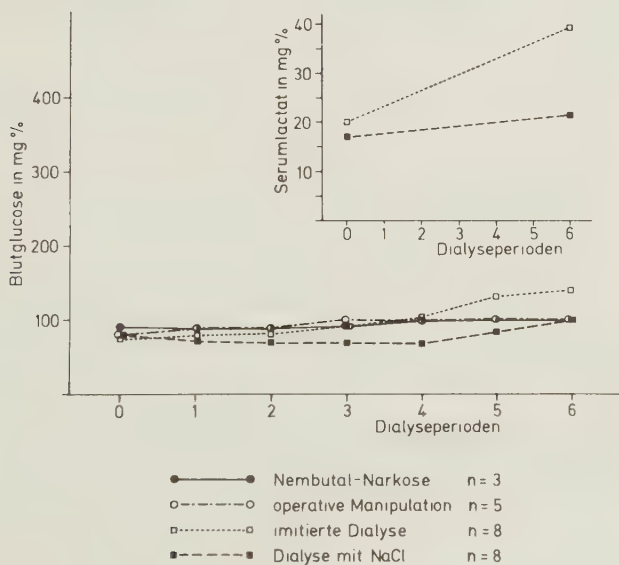


Abbildung 2

a) Einfluß von Nembutal^R-Narkose auf die Blutglucosekonzentration

Einleitend wurde bei 3 Tieren unter Äthernarkose der Blutzucker-Ausgangswert ermittelt, anschliessend 0,1 ml/100 g Ratte Nembutal subcutan injiziert und 1/2-stündlich über 3 Stunden die Blutglucosekonzentration bestimmt.

Unter Nembutalnarkose liess sich eine Beeinflussung der Blutzuckerkonzentration nicht nachweisen (siehe Abbildung 2).

b) Einfluß von Nembutalnarkose und operativer Manipulation auf die Blutglucosekonzentration

Der Einfluss von Narkose und operativer Manipulation (Deltaschnitt am Hals, Freilegung der Vena jugularis, Einführen und Einbinden eines Katheters, Nachspritzen von 0,1 ml Nembutal, Aufspannen der Tiere in Rückenlage) wurde an 5 Ratten überprüft. Unmittelbar nach Einbinden des Jugularkatheters lässt der Kurvenlauf der Blutzuckerkonzentration einen geringgradigen Anstieg von 82 mg% (S = 8,0) auf 100,6 mg% (S = 42) erkennen, wobei ein Tier mit 172 mg% gegenüber den anderen deutlich ausbricht (siehe Abbildung 2).

c) Einfluß von "imitierter Dialyse" auf die Blutglucose und Blutlactatkonzentration

Die Möglichkeit einer Beeinflussung der Blutglucosekonzentration durch Überdehnung des Bauchraumes im Sinne einer peritonealen Reaktion wurde an 8 Tieren untersucht (Narkose + operative Manipulation + Bauchraumdehnung). Unter Dialyseperioden mit jeweils 50 ml Luft anstelle von Dialyselösungen ist ein gleichmässiger Anstieg der Glucosekonzentration von 72,0 mg% (S = 8,0) auf 139,4 mg% (S = 53,6) zu erkennen, der mit $p < 0,005$ dem Ausgangswert gegenüber signifikant erhöht ist (siehe Abbildung 2).

Die Blutlactatkonzentration steigt bei "imitierter Dialyse" von einem Ausgangswert von 20 mg% (S = 13,0) vor Versuchsbeginn bis zum Versuchsende auf 39 mg% (S = 18,3) an; $p < 0,025$ (siehe Abbildung 2).

d) Einfluß von 0,9%iger NaCl-Lösung auf die Blutglucose und Blutlactatkonzentration

Bei 8 stoffwechselgesunden Ratten unter jeweils 6 Dialyseperioden mit einer zuckerfreien 0,9%igen isotonischen Natrium-Chlorid-Lösung fand ein Anstieg der Blutglucosekonzentration nicht statt (siehe Abbildung 2).

Die Lactatkonzentration am Ende der Untersuchung war hier mit 22,8 mg% (S = 7,4) dem Ausgangswert 15,4 (S = 6,3) gegenüber erhöht ($p < 0,05$) (siehe Abbildung 2).

Mit diesen Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass Narkose und operative Massnahmen keinen Einfluss auf die Blutglucosekonzentration ausüben. Bei Überdehnung des Bauchraumes mit Luft kommt es hingegen im Verlauf von 6 Dialyseperioden zu einem geringen Anstieg der Glucosekonzentration im Blut.

e) Serumkonzentrationen von Harnstoff, Eiweiß, Natrium und Kalium bei "imitierter Dialyse" und Nembutalnarkose mit operativer Manipulation

Das Verhalten von Harnstoff, Eiweiß, Natrium und Kalium im Serum bei diesen Voruntersuchungen zeigt die folgende Tabelle 2.

Tabelle 2

Serumkonzentrationen von Harnstoff, Eiweiß, Natrium und Kalium bei "imitierter Dialyse" und Nembutalnarkose mit operativer Manipulation

Vorunter- suchung	Harnstoff mg%		Eiweiß g%		Natrium mval/l		Kalium mval/l		Anzahl der Tiere
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	n
Nembutal + Katheter	63,5	± 19	3,7	± 1	134	± 2	5,1	$\pm 0,8$	6
"imitierte Dialyse"	59,2	$\pm 10,5$	3,8	$\pm 1,5$	140	$\pm 3,1$	4,3	$\pm 1,4$	9

Relativ hohe Werte ergeben sich in beiden Versuchsanordnungen für die Serumharnstoffkonzentrationen. Eiweiß und Natrium im Serum zeigen praktisch kein unterschiedliches Verhalten, wohingegen die Serumkaliumkonzentration bei imitierter Dialyse gegenüber Nembutal + Katheter deutlich erniedrigt ist.

2. Verhalten der Blutglucosekonzentration unter Einfluss von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen

Sämtliche Dialysen wurden mit Spüllösungen durchgeführt, in denen jeweils nur der Zuckeranteil ausgetauscht wurde. In der Abbildung 3 ist das Verhalten des Blutzuckers unter Einfluss von Lösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen gegenübergestellt.

Blutglucosekonzentration bei stoffwechselgesunden Ratten während Dialysen mit 1,5% Glucose, Sorbit, Xylit, Laevulose, Mannit und 44,5 mval/l Natrium-lactat enthaltenden Spüllösungen

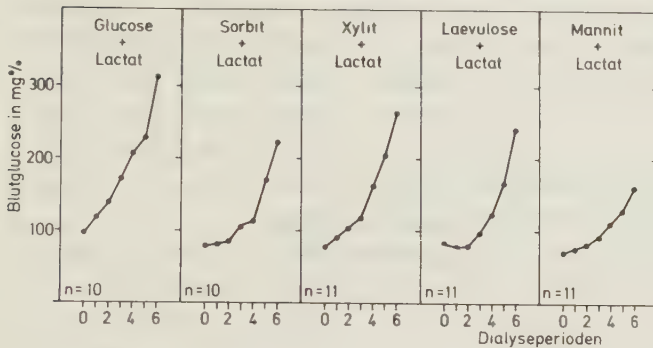


Abbildung 3

a) 1,5 % Glucose enthaltende Spüllösung

Der Kurvenverlauf der Blutglucosekonzentration von 10 Ratten zeigt bei einem Ausgangswert von 97,1 mg % ($S = 25,8$) bis zur 6. Dialyseperiode von 314,5 mg % ($S = 139,1$) einen stetig steiler werdenden Anstieg ($p < 0,0005$) (siehe Abbildung 3).

b) 1,5 % Sorbit enthaltende Spüllösung

Bis zur 4. Dialyseperiode nimmt die Glucosekonzentration im Blut bei 10 Tieren von 78,1 mg % ($S = 16,5$) ausgehend nur langsam zu, um in den letzten beiden Perioden auf 222,7 mg % ($S = 86,8$) sprunghaft anzusteigen ($p < 0,0005$) (siehe Abbildung 3).

c) 1,5 % Xylit enthaltende Spüllösung

11 Tiere liessen bei Dialysen mit Xylit enthaltenden Spüllösungen bis zur 3. Dialyseperiode gleichfalls einen langsamen Blutzuckeranstieg erkennen, der anschließend bis zur 6. Dialyseperiode wesentlich zunimmt und einen Endwert von 264,1 mg % ($S = 90,7$) erreicht. Gegenüber dem Ausgangswert von 77,0 mg % ($S = 28,5$) besteht eine Signifikanz von $p < 0,0005$ (siehe Abbildung 3).

d) 1,5 % Laevulose enthaltende Spüllösung

Nach anfänglich leichtem Abfall steigt die Blutzuckerkurve von 11 Tieren bis gegen Ende der Dialyse steiler werdend an und erreicht einen Endwert von 242,7 mg % (S = 42,4), der gegenüber dem Ausgangswert von 83,8 mg % (S = 11,0) mit $p < 0,0005$ signifikant ist (siehe Abbildung 3).

e) 1,5% Mannit enthaltende Spüllösung

Unter mannithaltigen Spüllösungen hingegen ist ein relativ flacher Kurvenverlauf der Blutglucosekonzentration bei 11 Tieren zu beobachten. Ausgehend von 70,8 mg % (S = 12,4) erreicht sie nur einen Blutzuckerendwert von 162,6 mg % (S = 68,0), der jedoch mit $p < 0,0025$ gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht ist (siehe Abbildung 3).

3. Lactatkonzentration im Blut bei Dialysen mit verschiedenen zuckerhaltigen Spüllösungen

Die Lactatkonzentration im Blut wurde an denselben Tieren mitbestimmt, an denen das Blutzuckerverhalten untersucht wurde. In Tabelle 3 sind die ermittelten Werte zusammengestellt und der Lactatkonzentration bei Dialysen mit 0,9 %iger NaCl-Lösung gegenüber gestellt.

Bei Dialyse mit zuckerhaltigen Spüllösungen ist ein Anstieg der Lactatkonzentration im Blut zu erkennen. Lediglich bei mannithaltigen Lösungen findet ein geringerer Lactatanstieg statt, obwohl alle zuckerhaltigen Lösungen die gleiche Lactatkonzentration von 44,5 mval/l enthielten. Der geringste Lactatanstieg im Blut nach 6 Dialyse-Perioden konnte bei Untersuchungen mit Natrium-Chlorid-Lösungen gemessen werden.

Tabelle 3

Lactatkonzentration im Blut bei Dialysen mit verschiedenen Zucker enthaltenden Spüllösungen

Substrat der Spüllösung	Lactatkonzen- tration vor Dialyse mg%		Lactatkonzen- tration nach Dialyse mg%		Anzahl der Tiere	Signi- fikanz p
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S		
Glucose	22,5	$\pm 13,8$	50,3	$\pm 19,2$	12	0,0025
Xylit	17,7	$\pm 6,0$	54,7	$\pm 19,8$	12	0,0005
Sorbit	18,5	$\pm 12,7$	58,6	$\pm 32,9$	10	0,0025
Mannit	15,6	$\pm 5,9$	34,0	$\pm 5,9$	11	0,0005
Laevulose	14,4	$\pm 3,9$	47,0	$\pm 16,5$	11	0,0005
NaCl-Lösung	15,4	$\pm 6,3$	22,8	$\pm 7,4$	8	0,05

4. Seruminsulin bei Dialysen mit verschiedenen Zucker enthaltenden Spüllösungen

Als Bezugswert kann der an fünf nicht dialysierten stoffwechselgesunden Ratten ermittelte Seruminsulinwert angenommen werden (siehe Tabelle 4). Danach ist nur ein unbedeutender Anstieg der Seruminsulinkonzentration nach intraperitonealem Angebot zuckerhaltiger Dialyselösungen zu messen.

Tabelle 4

Seruminsulinkonzentrationen bei Dialysen mit verschiedenen Zucker enthaltenden Spüllösungen

Substrat der Spüllösung	Insulinkonzentration im Serum uE/ml		Anzahl der Tiere
	$\bar{x}$	S	n
stoffwechsel- gesunde nicht dialysierte Tiere	20,8	$\pm 7,5$	5
Glucose	33,3	$\pm 5,2$	6
Sorbit	29,0	$\pm 4,2$	2
Xylit	20,8	$\pm 4,4$	6
Mannit	24,1	$\pm 4,0$	10
Laevulose	29,7	$\pm 6,5$	11

5. Verhalten von Harnstoff, Eiweiss, Natrium und Kalium im Serum bei Dialysen mit verschiedenen zuckerhaltigen Spüllösungen

Die im Serum bestimmten Werte von Harnstoff, Eiweiss, Natrium und Kalium sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Zum Vergleich wurden die an nicht dialysierten und mit Natrium-Chlorid-Lösungen dialysierten, stoffwechselgesunden Tieren gewonnenen Ergebnisse mit aufgeführt.

Tabelle 5

Verhalten von Harnstoff, Eiweiß, Natrium und Kalium im Serum bei Dialysen mit verschiedenen Zucker enthaltenden Spüllösungen

Substrat der Spüllösungen	Harnstoff mg%		Eiweiß g%		Natrium mval/l		Kalium mval/l		Anzahl der Tiere
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	
nicht dialysierte stoffwechselgesunde Tiere	32,3	$\pm 5,2$	5,4	$\pm 0,1$	132,4	$\pm 5,2$	4,2	$\pm 0,5$	4
NaCl-Lösung	33,4	$\pm 4,7$	3,8	$\pm 1,2$	149,0	$\pm 11,4$	3,6	$\pm 0,6$	5
Glucose	54,4	$\pm 11,1$	4,3	$\pm 1,4$	133,9	$\pm 9,4$	4,3	$\pm 0,8$	13
Sorbit	57,0	$\pm 15,0$	3,3	$\pm 1,1$	139,0	$\pm 9,8$	5,0	$\pm 1,2$	10
Xylit	58,6	$\pm 7,7$	4,6	$\pm 1,5$	133,8	$\pm 9,9$	4,2	$\pm 0,5$	12
Mannit	57,9	$\pm 9,5$	5,0	$\pm 0,4$	134,1	$\pm 3,9$	4,6	$\pm 0,7$	11
Laevulose	47,8	$\pm 6,2$	5,1	$\pm 0,2$	131,4	$\pm 6,7$	4,3	$\pm 0,4$	11

Alle mit zuckerhaltigen Spüllösungen dialysierten Tiere zeigen deutlich erhöhte Harnstoffwerte. Die Elektrolytwerte lassen keine auffälligen Veränderungen erkennen. Die erhöhte Na^+ -Konzentration unter Dialysen mit Natrium-Chlorid-Lösungen ist durch die angebotene Natrium-Konzentration in der Spüllösung zu erwarten gewesen.

Der gegenüber den anderen Versuchen niedrige Kaliumwert bei NaCl-Dialysen ist damit erklärbar, daß diese Lösung Kalium frei ist und somit auf Grund des Konzentrationsgefälles Kalium aus der Körperflüssigkeit in die Spüllösung dialysiert.

6. Verhalten von Blutglucose, Seruminsulin, Blutlactat, Blut-pH, CO_2 -Partialdruck und Standardbicarbonat bei "imitierten Dialysen" und bei Dialysen mit Glucose und Sorbit enthaltenden Spüllösungen und einer Lactatkonzentration von 100 und 150 mval/l

a) Blutglucosekonzentrationen

a₁) "Imitierte Dialyse"

Zunächst wurden "imitierte Dialysen" mit Luft an 10 Tieren durchgeführt. Dabei ergab sich ein minimaler Anstieg des Blutzuckers von 93,0 mg% (S = 9,6) auf 100,4 mg% (S = 30,5), die übrigen Ergebnisse werden zum besseren Vergleich mit den Aufstellungen bei den Zucker enthaltenden Spüllösungen aufgeführt.

Die nachstehenden Lösungen wurden zu Dialysen verwandt.

a₂) 1,5 g% Glucose enthaltende Spüllösung mit 100 mval/l Lactat

a₃) 1,5 g% Glucose enthaltende Spüllösungen mit 150 mval/l Lactat

a₄) 1,5 g% Sorbit enthaltende Spüllösung mit 150 mval/l Lactat.

Über den Gehalt an Elektrolyten dieser Lösungen siehe Seite 6.

Nachfolgend werden die Ergebnisse aufgeführt, die bei Dialysen mit den aufgeführten Lösungen ermittelt wurden.

Mittelwerte der Blutglucosekonzentration stoffwechselgesunder Ratten bei Verwendung 1,5% Glucose bzw. Sorbit enthaltender Spüllösungen mit 100 mval/l bzw. 150 mval/l Natriumlactatzusatz

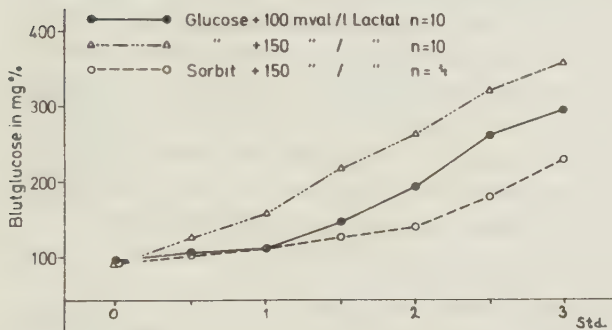


Abbildung 4

- a₂) Blutglucosekonzentrationen bei 1,5 g% Glucose und 100 mval/l Na-Lactat enthaltende Spüllösung
Während dreistündiger, intraabdomineller Verweildauer einer glucosehaltigen Dialyselösung mit 100 mval/l Lactatzusatz konnte an 10 Tieren in der ersten Stunde lediglich ein geringer Blutzuckeranstieg von 96,8 mg% (S= 16,3) auf 112,5 mg% (S= 27,5) beobachtet werden, der jedoch bis zum Ende des Versuchs steil ansteigt und einen Wert von 295,2 mg% (S= 102,1) erreicht. Der Anstieg ist gegenüber dem Ausgangswert mit $p < 0,0005$ signifikant (siehe Abbildung 4).

a₃) Blutglucosekonzentration bei 1,5 g% Glucose und 150 mval/l Lactat enthaltende Spüllösung

Einen Blutzuckeranstieg innerhalb von 3 Stunden von 92,8 mg% (S= 11,2) auf 357,2 mg% (S= 94,0) läßt sich bei Erhöhung der Lactatkonzentration auf 150 mval/l an 10 Tieren erkennen ($p < 0,0005$).

a₄) Blutglucosekonzentration bei 1,5 g% Sorbit und 150 mval/l Lactat enthaltende Spüllösung

Wird in den Lösungen Glucose durch Sorbit ersetzt, und die Lactatkonzentration bei 150 mval/l belassen, so ist der Blutzuckeranstieg in den ersten 2 Stunden bei 4 Tieren geringer. Bei einem Ausgangswert von 92,3 mg% (S= 10,4) steigt die Blutglucosekonzentration auf 230,3 mg% (S= 98,0) an (siehe Abbildung 4).

b) Seruminsulinkonzentrationen

In der Tabelle 6 sind die Insulinkonzentrationen im Blut, während Dialysen mit zuckerhaltigen Lösungen bei einer Lactatkonzentration von 100 und 150 mval/l zusammengestellt.

Die Tabelle 6 zeigt bei Erhöhung der Lactatkonzentration in der Spülflüssigkeit einen deutlichen Anstieg der Insulinwerte, wobei sich der Wert bei Sorbit mit 150 mval/l Lactat nur wenig von dem mit Glucose mit 150 mval/l Lactat unterscheidet. Überraschend hoch liegt der Seruminsulinwert bei "imitierter Dialyse". Gegenüber nichtdialysierten stoffwechselgesunden Tieren sind die Werte deutlich erhöht.

c) Blutlactatkonzentrationen

Erwartungsgemäß steigt unter dem hohen Lactatangebot in den Dialyselösungen die Lactatkonzentration im Blut stark an (Tabelle 7)

Tabelle 6
Seruminsulinkonzentrationen bei Dialysen mit Zucker
enthaltenden Spüllösungen bei einer Lactatkonzentration
von 100 und 150 mval/l

Zusammensetzung der Spüllösungen	Insulinkonzentration im Serum uE/ml		Anzahl der Tiere
	$\bar{x}$	S	
1,5g% Glucose + 100 mval/l Lactat	24,9	$\pm 3,8$	7
1,5g% Glucose + 150 mval/l Lactat	28,5	$\pm 4,4$	4
1,5g% Sorbit + 150 mval/l Lactat	27,7	$\pm 4,9$	3
Stoffwechselge- sunde, nicht dialysierte Tiere	20,8	$\pm 7,5$	5
"imitierte Dialyse"	34,1	$\pm 12,8$	10

Tabelle 7

Blutlactatkonzentrationen bei Dialysen mit Zucker enthaltenden Spüllösungen bei einer Lactatkonzentration von 100 und 150 mval/l

Zusammensetzung der Spüllösungen	Lactatkonzentration bei Versuchsbeginn mg%		Lactatkonzentration bei Versuchsbeginn mg%		Anzahl der Tiere
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	
1,5 g% Glucose + 100 mval/l Lactat	23,0	$\pm 9,6$	65,4	$\pm 29,8$	10
1,5 g% Glucose + 150 mval/l Lactat	19,2	$\pm 5,4$	108,1	$\pm 28,1$	10
1,5 g% Sorbit + 150 mval/l Lactat	20,1	$\pm 6,3$	103,5	$\pm 17,6$	4
"imitierte Dialyse"	14,6	$\pm 5,5$	12,5	$\pm 4,5$	9

d) Blut-pH:

Bestimmungen des Blut-pH's als Vorversuch unter 3-stündiger "imitierter Dialyse" mit Luft zeigt, dass der Blut-pH im wesentlichen unverändert bleibt. Ausgangswert 7,35 (S = 0,032), Endwert 7,308 (S = 0,063).

Der Blut-pH-Wert unter Einfluss zuckerhaltiger Lösungen mit einem Lactatgehalt von 100 mval/l bleibt mit 7,34 (S = 0,04) Ausgangswert und 7,31 (S = 0,05) ziemlich konstant.

Bei Lactatkonzentration von 150 mval/l steigt das pH im Blut geringfügig an. Bei einem Ausgangswert von pH 7,35 (S = 0,032) werden nach 2 Stunden ein pH von 7,44 (S = 0,055) und nach 3 Stunden von 7,41 gemessen (S = 0,063).

Der pH-Wert bei Dialysen mit sorbithaltiger Lösung und 150 mval/l Lactatzusatz zeigt gegenüber glucosehaltiger Spülflüssigkeit ein gleichsinniges Verhalten.

Mittelwerte von CO₂-Partialdruck, Standardnatriumbicarbonat und Blut-pH stoffwechselgesunder Ratten bei Verwendung von Glucose und Sorbit enthaltenden Spüllösungen mit 100 mval/l und 150 mval/l Natriumlactatzusatz

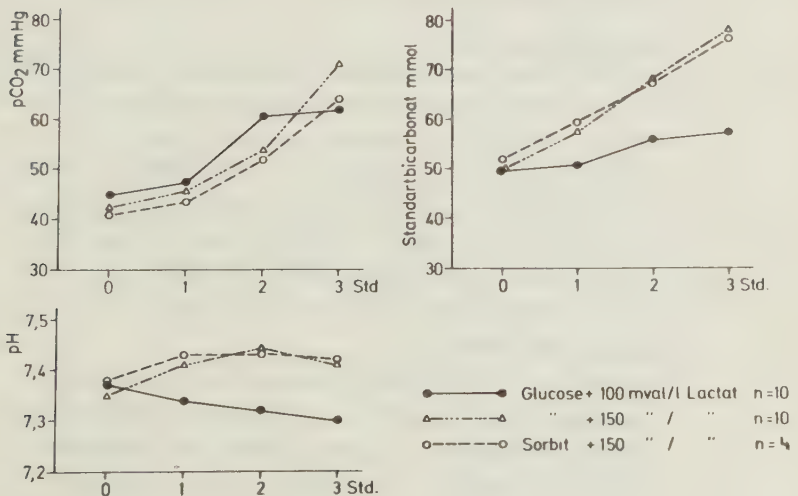


Abbildung 5

e) CO₂-Partialdruck

Ein unterschiedlicher Kurvenverlauf des CO₂-Partialdrucks (P_{CO_2}) besteht unter Dialyse mit Lösungen, die 100 und 150 mval/l Lactat enthielten. Unter abdominaler Luftdehnung während einer "imitierten Dialyse" bleibt der CO₂-Partialdruck innerhalb des physiologischen Bereichs Ausgangswert 46,2 (S = 5,7) Endwert 51,2 (S = 10,8).

Im Versuch mit glucosehaltigen Dialyselösungen und 100 mval/l Lactatzusatz erreicht der CO₂-Partialdruck ausgehend von 44,8 mm Hg (S = 7,2) einen Endwert von 62,1 (S = 9,5), der mit $p < 0,0025$ signifikant erhöht ist (siehe Abbildung 5).

Bei Steigerung der Lactatkonzentration auf 150 mval/l wurde nach 3 Stunden ein Endwert von 71,3 mm Hg (S = 19,4) erreicht ($p < 0,0025$) (siehe Abbildung 5).

Bei Anwendung sorbithaltiger Dialyselösung mit 150 mval/l Lactatzusatz lässt sich ein ähnlicher Anstieg des CO₂-Partialdrucks wie unter glucosehaltiger Spüllösung erkennen (siehe Abbildung 5).

f) Standardbicarbonat

Die Standardbicarbonatkurve verbleibt unter "imitierter Dialyse" mit ihren Ausgangswerten (51,8 mmol, S = 3,4) und Endwerten (49,3 mmol, S = 3,9) im physiologischen Bereich. Demgegenüber steigt die Standardbicarbonatkonzentration bei Dialysen mit glucosehaltiger Spüllösung und 100 mval/l Lactatzusatz an und erreicht von 49,8 mmol (S = 3,7) einen Endwert von 57,4 (S = 5,2) (siehe Abbildung 5).

Bei einer Lactatkonzentration von 150 mval/l lässt sich ein steiler Anstieg der Standardbicarbonatkonzentration messen, wobei mit glucosehaltigen Lösungen ein Endwert von 78,6 mmol

($S = 9,0$) und mit Sorbit enthaltenden Lösungen von $75,6 \text{ mmol}$ ($S = 5,4$) erreicht wird. Hierin ist eine Übereinstimmung mit der leichten Alkalisierung des Blut-pH zu sehen (siehe Abbildung 5).

7. Lactatkonzentration im Dialysat

Die Bestimmung der Lactatkonzentration im Dialysat bei unterschiedlichen Zuckerzusätzen zu den Spüllösungen wurde durchgeführt um quantitativ an 28 Tieren die Lactataufnahme über die Konzentrationsdifferenz im Dialysat zu erfassen. Die Lactatkonzentration im Dialysat wurde über eine von der Herstellerfirma angegebene Lactatkonzentration von 396 mg/l berechnet und als Standardwert eingesetzt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8

Lactatkonzentration im Dialysat bei unterschiedlichen Zuckerzusätzen zu den Spüllösungen

Dialyse Substanz	Lactat mg% Periode 1		Lactat mg% Periode 2		Lactat mg% Periode 3		Lactat mg% Periode 4		Lactat mg% Periode 5		Lactat mg% Periode 6		Anzahl der Tiere n
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	
NaCl	0,58	$\pm 0,78$	0,6	$\pm 0,76$	0,37	$\pm 0,51$	0,58	$\pm 0,73$	0,64	$\pm 0,99$	0,54	$\pm 0,71$	7
Glucose	244,2	$\pm 12,1$	243,8	$\pm 19,0$	246,2	$\pm 10,6$	262,0	$\pm 7,3$	261,7	$\pm 42,8$	252,9	$\pm 18,8$	7
Sorbit	263,6	$\pm 40,5$	252,0	$\pm 46,7$	250,5	$\pm 53,2$	259,0	$\pm 30,7$	236,9	$\pm 58,9$	273,2	$\pm 25,8$	7
Xylit	293,2	$\pm 35,2$	293,0	$\pm 25,9$	284,8	$\pm 84,7$	298,2	$\pm 14,0$	257,8	$\pm 109,0$	301,2	$\pm 29,9$	7
Laevulose	273,1	$\pm 38,2$	276,4	$\pm 29,9$	271,4	$\pm 44,1$	269,3	$\pm 36,3$	268,2	$\pm 26,2$	272,2	$\pm 31,2$	7

B. Adrenalektomierte, nicht diabetische Ratten

Um den Einfluss der Nebennierenhormone auf die Gluconeogenese zu prüfen, wurden Dialysen mit Glucose, Sorbit, Xylit oder Laevulose enthaltenden Spülflüssigkeiten an adrenalektomierten Ratten durchgeführt. Es wurden nur oerierete Tiere verwandt, die in ihren Bewegungen und ihrer Lebhaftigkeit den nicht operierten Tieren gleichkamen. Die Dialysen wurden in Analogie zu nicht adrenalektomierten Ratten ausgeführt und die gleichen Parameter ermittelt.

1. Blutglucoseverhalten, Lactatkonzentration im Blut und Seruminulin bei Verwendung von 0,9 %iger NaCl-Lösung
"Imitierte Dialysen" hatten auf das Blutzuckerverhalten bei 10 Tieren keinen Einfluss. Auch die zu Beginn und am Ende der Untersuchung mitbestimmte Lactatkonzentration im Serum liess signifikante Veränderungen nicht erkennen.

Blutglucose- und Serumlactatkonzentration adrenalektomierter Ratten während „imittierter Dialysen“ und Dialysen mit 0,9%igen Natriumchloridlösungen

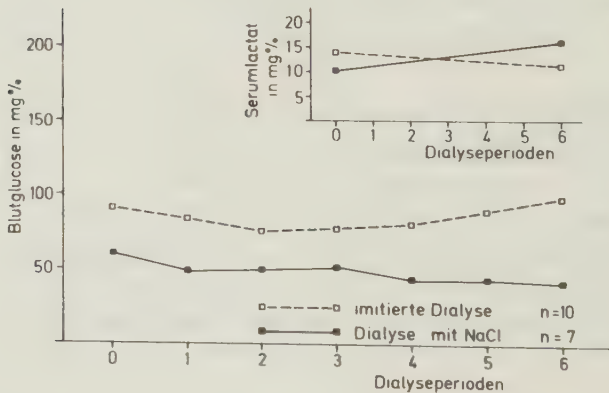


Abbildung 6

Das Blutzuckerverhalten von 7 Tieren während Dialysen mit zuckerfreier 0,9 %iger Natrium-Chlorid-Lösung stellt die Abbildung 6 dar.

Alle adrenalectomierten Tiere liessen sehr tiefe Blutzucker Ausgangswerte mit einem Mittelwert von 61,3 mg% (S = 23,5) erkennen. Während der folgenden 6 Dialyseperioden fallen die Blutzuckerwerte weiterhin langsam auf einen Endwert von 42,1 mg% (S = 14,0) ab, $p < 0,1$

Bei den zu Beginn und am Ende des Versuchs durchgeführten Lactatbestimmungen bestand mit einem Mittelwert von 9,9 mg% (S = 4,0) gleichfalls ein tieferer Ausgangswert als bei nicht adrenalectomierten Tieren. Bei Versuchsende konnte lediglich ein Anstieg der Lactatkonzentration auf 15,6 mg% (S = 18,5) gemessen werden (siehe Abbildung 6).

Die zusätzlich am Ende der 6 Dialyseperioden an 4 Tieren ermittelten Insulinkonzentrationen im Blut ergaben nicht adrenalectomierten Ratten gegenüber einen relativ niedrigen Mittelwert von 17,8 uE/ml (S = 5,9).

2. Blutglucosekonzentration bei Verwendung von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen

In gleicher Weise wie bei Dialyseuntersuchungen an nicht adrenalectomierten Ratten wurde jeweils der Zuckeranteil der verwandten Lösungen ausgetauscht und der Elektrolyt- und Lactatgehalt unverändert belassen. Das Verhalten der Glucosekonzentration im Blut unter intraperitonealem Angebot von Spüllösungen mit verschiedenen Zuckerzusätzen ist in der Abbildung 7 graphisch dargestellt.

Blutglucosekonzentration bei stoffwechselgesunden und adrenaletomierten Ratten während Dialysen mit 1,5% Glucose, Sorbit, Xylit, Laevulose, Mannit und 44,5 mval/l Natriumlactat enthaltenden Spüllösungen

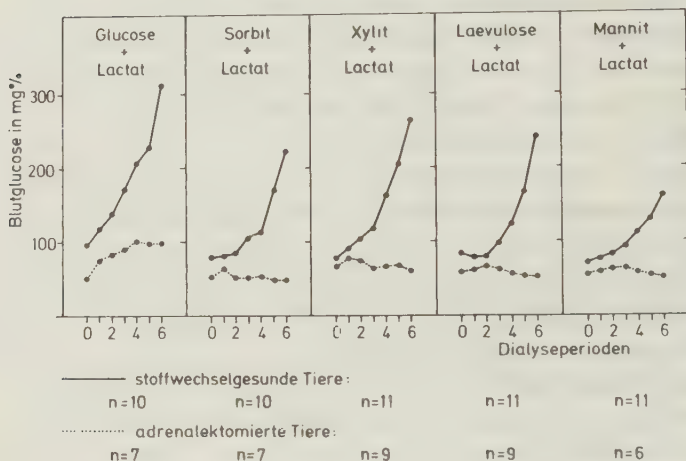


Abbildung 7

a) 1,5 % Glucose enthaltende Spüllösung

Verwendung Glucose enthaltender Spülflüssigkeiten bewirkt auch bei adrenaletomierten Tieren einen Anstieg der Glucosekonzentration im Blut, wobei sich trotz hohen intraperitonealen Glucoseangebotes jedoch ein relativ flacher Kurvenverlauf einstellt. Bei 7 Tieren mit einem tiefen Ausgangswert von 48,6 mg% (= 19,9) wird ein Endwert von 99,0 mg% (S= 27,9) erreicht, der mit $p = 0,005$ signifikant ist,

b) 1,5 % Sorbit enthaltende Spüllösung

Die Anwendung Sorbit enthaltender Lösungen an 7 Ratten beeinflusst die Blutzuckerkurve nicht. Der Endwert von 49,1 mg% unterscheidet sich statistisch nicht vom Ausgangswert 55,3 mg% (S= 14,9), $p = 0,3$.

c) 1,5 % Xylit enthaltende Spüllösung

Die Blutglucosekonzentration von 9 Tieren bei Dialysen mit Xylit enthaltenden Lösungen verhält sich ähnlich

in ihrem Verlauf wie unter Sorbit enthaltenden Spüllösungen. Mit einem Ausgangswert von 65,4 mg% (S= 13,9) besteht gegenüber dem Endwert mit 59,9 mg% (S= 31,2) statistisch kein Unterschied ($p < 0,3$).

d) 1,5 % Laevulose enthaltende Spüllösung:

Auch in dieser Gruppe war ein Blutzuckeranstieg nicht zu beobachten. Der Ausgangswert von 58,4 mg% war dem Endwert von 51,6 mg% gegenüber statistisch nicht verändert ($p < 0,3$).

3. Lactatkonzentration im Blut bei Verwendung von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen

Die Lactatkonzentration wurde vor Dialysebeginn und am Ende der Untersuchung zusätzlich an den Ratten der Gruppe a - d untersucht. Im Vergleich zu nicht adrenalectomierten Ratten lagen die Ausgangswerte im Blut niedriger, während die Werte am Ende der 6. Dialyseperiode denen von stoffwechselgesunden Tieren entsprachen. In Tabelle 9 sind die Lactatkonzentrationen im Serum unter Natrium-Chlorid-Lösungen denen bei Dialysen mit zuckerhaltigen Spüllösungen gegenübergestellt.

Tabelle 9

Lactatkonzentration im Blut von adrenalectomierten Ratten bei Dialysen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen

Dialyse - substanz	Lactatkonzentra- tion bei Ver- suchsbeginn mg%		Lactatkonzentra- tion bei Ver- suchsende mg%		Anzahl der Tiere	Signi- fikanz p
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S		
NaCl-Lsg.	9,9	$\pm 4,0$	15,6	$\pm 18,5$	7	0,25
Glucose	13,9	$\pm 9,6$	43,1	$\pm 14,3$	7	0,0025
Sorbit	11,3	$\pm 5,9$	43,3	$\pm 18,4$	7	0,0025
Xylit	16,3	$\pm 7,4$	63,9	$\pm 37,5$	9	0,0025
Laevulose	14,1	$\pm 6,3$	47,1	$\pm 16,2$	8	0,005

4. Insulinkonzentration im Serum bei Verwendung von Dialyselösungen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen

Insulinbestimmungen wurden, wie bei nicht adrenalectomierten Tieren, am Ende der 6. Dialyseperiode bestimmt und die ermittelten Werte mit denen von nicht dialysierten, stoffwechselgesunden Tieren verglichen. Die Insulinkonzentration dialysierter, adrenalectomierter Ratten lagen im Vergleich zu dialysierten und nicht dialysierten stoffwechselgesunden Tieren deutlich höher. Bei Dialysen mit glucosehaltigen Spüllösungen konnten die höchsten Insulinkonzentrationen bestimmt werden (siehe Tabelle 10)

Tabelle 10

Insulinkonzentration im Serum von adrenalektomierten Tieren bei Dialysen mit unterschiedlichen Zuckerzusätzen

Dialysesubstanz	Insulinkonzentration im Serum u E/ml		Anzahl der Tiere
	$\bar{x}$	S	n
stoffwechselgesunde, nicht dialysierte Tiere	20,8	$\pm 7,5$	5
NaCl-Lösung	17,8	$\pm 5,9$	4
Glucose	54,5	$\pm 14,7$	4
Xylit	47,6	$\pm 24,5$	5
Sorbit	44,6	$\pm 12,0$	6
Laevulose	46,7	$\pm 16,2$	6

5. Harnstoff, Eiweiss, Natrium und Kalium im Serum bei Verwendung von Dialyselösungen mit verschiedenen zuckerhaltigen Spüllösungen

An 36 Ratten wurde nach Adrenalektomie während der Dialyseuntersuchungen Harnstoff, Eiweiss, Natrium und Kalium bestimmt. In Tabelle 11 sind die Ergebnisse von dialysierten, adrenalektomierten Ratten, nicht dialysierten adrenalektomierten Tieren und stoffwechselgesunden Tieren gegenüber gestellt.

Tabelle 11

Verhalten von Harnstoff, Eiweiß, Natrium und Kalium im Serum von adrenaletomierten Tieren bei verschiedenen Zucker enthaltenden Spüllösungen

Dialyse - substanz	Harnstoff mg%		Eiweiß g%		Natrium mval/l		Kalium mval/l		Anzahl der Tiere
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	
Glucose	60,6	$\pm 13,7$	5,3	$\pm 0,4$	137,7	$\pm 9,9$	5,6	$\pm 0,9$	7
Xylit	47,9	$\pm 10,3$	5,1	$\pm 0,4$	141,8	$\pm 3,8$	5,3	$\pm 0,9$	9
Sorbit	44,1	$\pm 12,9$	4,6	$\pm 0,5$	141,7	$\pm 3,1$	6,2	$\pm 0,2$	6
Iaevulose	44,9	$\pm 11,1$	4,8	$\pm 0,4$	142,2	$\pm 3,0$	5,7	$\pm 0,7$	6
NaCl-Lösung	44,2	$\pm 12,9$	3,6	$\pm 0,6$	135,5	$\pm 7,2$	4,4	$\pm 0,6$	8
stoffwechsel- gesunde Tiere	32,3	$\pm 5,2$	5,4	$\pm 0,1$	132,4	$\pm 5,2$	4,2	$\pm 0,5$	4
nichtdialy- sierte adre- naletomierte Tiere	51,3	$\pm 13,2$	5,5	$\pm 0,6$	123,0	$\pm 3,87$	6,4	$\pm 0,1$	3

Diskussion

1. Physiologie und Pathophysiologie der Peritonealdialyse

Das Wesen der Peritonealdialyse besteht in Diffusion von Substanzen aus dem Organismus durch das Peritoneum in die Dialyselösung und umgekehrt. Am Peritoneum handelt es sich dabei um rein passive, also nicht aktive Transportvorgänge. Daher verhalten sich die Konzentrationsänderungen in der Körperflüssigkeit bzw. in der Dialyseflüssigkeit in etwa nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz. So werden z.B. beim urämischen Patienten u.a. Harnstoff und Kreatinin aus dem Körper eliminiert, indem sie dem Konzentrationsgradienten folgend aus dem Organismus in die Dialyselösung diffundieren (25,27,33). Entsprechend dem gleichen Prinzip gelangen höher konzentrierte Substanzen der Dialyseflüssigkeit in das Blut. Der Elektrolytgehalt der handelsüblichen Lösungen zur Peritonealdialyse ist zwar dem des Blutes entsprechend isoton gewählt, dagegen liegt die Konzentration der Glucose und des Lactats weit über der in der Körperflüssigkeit. Da diese Stoffe besonders leicht diffundieren werden sie vom Organismus aufgenommen und können zu Stoffwechselsituationen führen, die bei gestörter Glucosetoleranz unter Umständen schwere Komplikationen verursachen.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an stoffwechselgesunden Ratten durchgeführt. Die Peritonealdialysen mit verschiedenen Zuckern und Lactat enthaltenden Lösungen dienten dazu, das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels näher zu beobachten.

Die Dialyselösungen enthielten einen Lactatzusatz von 44,5 mval/l und 1,5 g% Glucose, Xylit, Sorbit, Fructose oder Mannit. Fructose, Sorbit und Xylit stellen ebenso wie Lactat sehr gute Vorstufen für die Gluconeogenese dar. Während einer Dialysedauer von 3 Stunden stieg die Glucose- und Lactatkonzentration im Blut der untersuchten Tiere signifikant an. Dabei spielte es keine Rolle,

welcher Zuckerzusatz als osmotisch wirksame Substanz der Spülflüssigkeit zugesetzt wurde. Dialysen mit 0,9 %iger NaCl-Lösung als zucker- und lactatfreier Vergleichslösung führten zu keiner Beeinflussung der Blutglucose- und Lactatkonzentration. Dagegen kam es bei "imitierter Dialyse" mit 50 ml Luft, bei sonst gleich gehaltenen Versuchsbedingungen, zu einem geringen Anstieg der Blutzuckerwerte und der Lactatkonzentration im Blut.

Die folgenden Überlegungen sollen zur Erklärung dieser Beobachtungen dienen.

2. Gluconeogenese und Stoffwechselwege der verschiedenen Zuckeralkohole und des Lactats

Bei den Ratten sinkt nach 24-stündigem Hungern der Glycogengehalt der Leber auf weniger als 0,2%, d.h. die Leber wird praktisch glycogenfrei. Der Organismus befindet sich dann im Zustand eines sogenannten "Hungerdiabetes", der somit einer diabetischen Stoffwechsellage entspricht, da der gesamte Glucosebedarf der Tiere durch Gluconeogenese gedeckt werden muß. Die zur Gluconeogenese notwendigen Enzyme Glucose-6-Phosphatase und Fructose-1-6-Diphosphatase finden sich nur in Leber und Niere, so dass nur diese Organe zur Gluconeogenese befähigt sind (6,29,31). Im Hungerzustand wird Glucose besonders aus Aminosäuren, Glycerin und Lactat gebildet. Lactat durchläuft dabei den sogenannten Corizyclus. Es wird ständig zu einem größeren Anteil vom Körpergewebe aus Glucose gebildet, und in der Leber wieder zu Glucose resynthetisiert.

Der Anteil des Lactats an den Vorstufen zur Gluconeogenese in der Leber unter Hungerbedingungen dürfte etwa 30 - 50 % betragen (7,22,30,50).

Der Stoffwechselweg des Lactats und der Aminosäuren läuft hierbei über Oxalacetat. Dieses entsteht durch

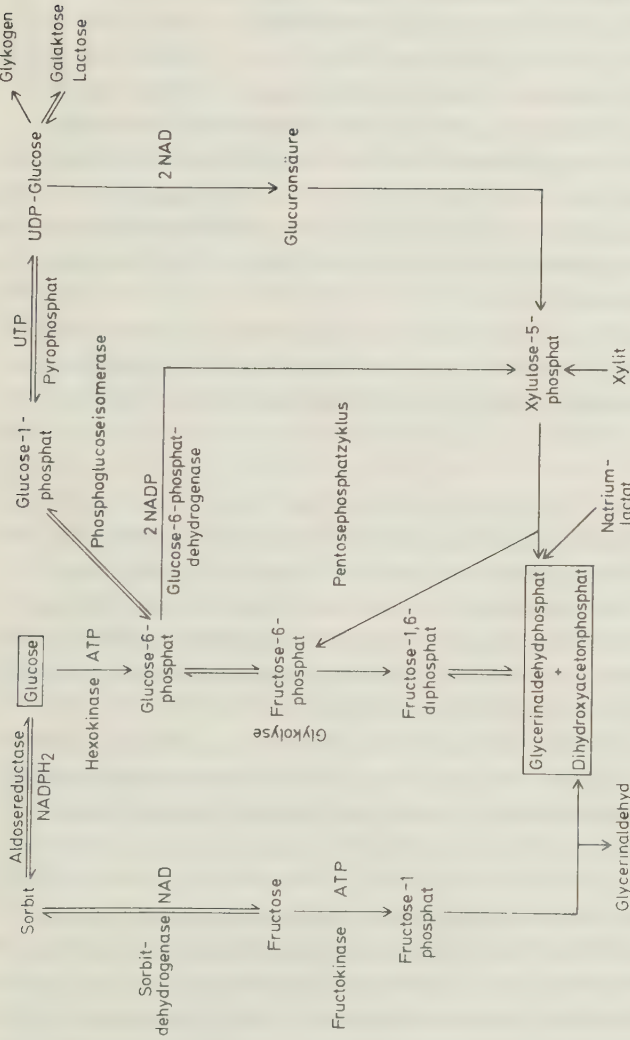


Abbildung 8

Abbaumöglichkeiten der Glucose und ihre Beziehungen zur Glycolyse mit den wesentlichen Zwischenstufen, Enzymen und Coenzymen (39) (abgeändert nach Mehrert)

Carboxylierung aus Pyruvat. Die Aminosäuren dagegen werden direkt zu Oxalacetat abgebaut (siehe Abbildung 8).

Sorbit wird durch eine Sorbitdehydrogenase zu Fructose oxidiert und in Glucose umgewandelt (6,8,34). Hierbei ist entscheidend, daß Fructose durch Fructokinase in Fructose-1-Phosphat übergeführt, Fructose-1-Phosphat wiederum durch die Fructose-1-Phosphat-Aldolase zu Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd aufgespalten wird. Dihydroxyacetonphosphat stellt eine Zwischenstufe des Embden-Meyerhof-Abbaues dar und wird über Fructose-1,6-Diphosphat und Fructose-6-Phosphat in Glucose umgewandelt (6,8,17).

Der Stoffwechselweg von Glycerinaldehyd ist nicht vollständig bekannt. Man vermutet, daß es durch eine Triosekinase direkt zu Glycerinaldehydphosphat phosphoryliert und damit ebenfalls ein Zwischenglied des Embden-Meyerhof-Abbaues wird (34,35).

Xylit wird durch Xylitdehydrogenase zu d-Xylulose reduziert (4,9,35,34). Durch eine spezifische Kinase kann d-Xylulose zu Xylulose-5-Phosphat phosphoryliert werden. Xylulose-5-Phosphat ist ein Zwischenglied im Dickens-Horreker-Zyklus und kann von hier aus über Fructose-6-Phosphat und Glycerinaldehydphosphat gleichfalls im Embden-Meyerhof-Weg zu Glucose umgesetzt werden (4,9,17,38,44,50).

Aus Fructose und Sorbit entstehen Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd. Während Dihydroxyacetonphosphat über den Embden-Meyerhof-Weg zu Glucose umgebaut werden kann, geht Glycerinaldehyd nicht sicher in die Gluconeogenese ein (6,8).

Mannit dagegen wird in die Gluconeogenese nicht mit einbezogen. Es wird im Organismus kaum metabolisiert und daher zu über 90% über die Nieren ausgeschieden, so daß bei exogener Zufuhr eine Beeinflussung der Glucosekonzentration im Blut nicht zu erwarten ist (57,44).

3. Physiologie und Pathophysiologie der Blutglucosehomöostase

Bei normaler Funktion des Pankreas ist durch exogene Kohlehydratzufuhr eine Erhöhung der Glucosekonzentration im Blut nicht zu erwarten, da erhöhtes Angebot von Glucose oder einer ihrer Vorstufen normalerweise durch eine vermehrte Insulinsekretion kompensiert wird. Durch diese Insulinsekretion kommt es zu verstärkter peripherer Glucoseaufnahme und gleichzeitig zur Bremsung der Neubildung bzw. Abgabe von Glucose in der Leber (24,51). Die Blutzuckerkonzentration wird durch diese physiologischen Regulationsmechanismen im normalen Bereich gehalten. Die vorliegenden Untersuchungen an nar-kotisierten stoffwechselgesunden Ratten zeigen aber, dass ein intraperitoneales Angebot hoher Konzentrationen von Glucose, Sorbit, Xylit, Fructose und Lactat mit einem starken Anstieg der Blutzuckerkonzentration beantwortet wird.

Bei der Beurteilung dieses Stoffwechselverhaltens muss mit berücksichtigt werden, dass auf Grund der Versuchsanordnung eine Stresssituation herbeigeführt wird, die durch einen sogenannten "Fesselungsdiabetes" die Blutglucosehomöostase empfindlich stören könnte, da es dabei zu einer Glucocorticoid und Katecholaminausschüttung der Nebennieren kommt. Cortisol bewirkt eine enzymatische Induktion in der Neubildung von Zucker und eine Hemmung der Glucoseverwertung in der Peripherie über die hexokinasebedingte Phosphorylierung der Glucose (56).

Die periphere Katecholaminwirkung ist umstritten. Gesichert ist der Glykogenabbau in Herzmuskel, glatter Muskulatur und Fettgewebe. Dies bedeutet aber eine erhöhte Lactatbildung. Keine wesentliche Bedeutung hat die mögliche Hemmung des peripheren Glucoseumsatzes durch Adrenalin. Der durch Katecholamin induzierte Glucoseanstieg wird nicht durch eine entsprechende Insulinausschüttung beantwortet, da gleichzeitig eine Hemmung der Insulinsekretion eintritt. Unter diesen Bedingungen kommt es also zu keiner wesentlichen Steigerung der peripheren Glucoseaufnahme und Umsetzung von Glucose im Gewebe.

WIECHMANN (54) konnte nachweisen, dass die blutzuckererhöhende Wirkung von Adrenalin darauf beruht, dass die periphere Glucoseutilisation herabgesetzt ist, sodass sich die arteriovenöse Konzentrationsdifferenz für Glucose nach Adrenalineinwirkung stärker verringert, als bei einer gleich starken Hyperglykämie nach Glucosegaben. Beim Menschen sowohl als auch bei gesunden Versuchstieren verschlechtert sich somit unter Adrenalin die Toleranz gegenüber Glucosezufuhr (23,52).

Unter Stresssituationen kommt es zu einer Adrenalinausschüttung, sodass es sogar bei stoffwechselgesunden Versuchstieren zu diabetischen Stoffwechselsituationen kommt. Dieses Verhalten zeigen auch die vorliegenden Versuche. Untersuchungen an stoffwechselgesunden Ratten, mit Insufflation von 50 ml Luft in den Bauchraum zur Imitation von Dialysen, zeigen den deutlichen Einfluss einer experimentell ausgelösten Stresssituation auf die Glucoseneubildung. Da bei dieser Versuchsanordnung keine Metabolite zugeführt wurden, müssen die Stoffwechselveränderungen als stressbedingt interpretiert werden. Bereits nach der ersten Dialyseperiode kommt es unter "imitierter Dialyse" zu einem langsamen Blutzuckeranstieg. Während der ganzen Versuchsdauer nimmt die Blutzuckerkonzentration gleichmässig zu. Nach der 6. Dialyseperiode ist der Wert gegenüber dem Ausgangswert um fast das Doppelte signifikant erhöht (Abbildung 2, Seite 9). Auch die Lactatkonzentration im Blut, als Ausdruck einer Glycogenolyse in der Muskulatur und im Fettgewebe unter Katecholamineinwirkung, lässt eine Zunahme um 100% erkennen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden Dialysen mit 0,9%iger NaCl-Lösung durchgeführt. Dabei erschienen die Glucose- und Lactatkonzentrationen im Blut während der Versuchsdauer kaum verändert. Die vorher beschriebene Stresssituation, ausgelöst durch intraperitoneale Luftzufuhr, und ihre Beantwortung durch eine Blutzucker- und Lactaterhöhung fehlt scheinbar. Bestimmt man jedoch Glucose im

Dialysat bei NaCl-Lösung, so zeigt es sich, daß pro Dialyseperiode etwa 4,5 mg Glucose und 0,25 mg Lactat herausdialysiert werden. Durch diesen ständigen Entzug von Glucose und Lactat durch das Dialysat kann somit keine stressinduzierte Beeinflussung der Blutzucker- und Lactatkonzentration in Erscheinung treten. Bietet man stoffwechselgesunden Tieren zuckerhaltige Dialyselösungen an, so kommt es über den stressbedingten Blutzuckeranstieg hinaus zu einer weiteren Erhöhung der Blutglucosekonzentration. Eine deutliche hyperglykämische Stoffwechsellage wird somit durch das Zusammentreffen von Stress und Angebot von Glucose oder Glucosevorstufen hervorgerufen.

Die Seruminsulinkonzentrationen unter "imitierten Dialysen" und Dialysen mit zuckerfreier 0,9 %iger NaCl-Lösung gegenüber Dialysen mit 1,5 %igen Glucose, Sorbit, Xylit und Fructose enthaltenden Spüllösungen zeigen keinen Unterschied. Bei unterschiedlich hohen Blutzuckerwerten während der Dialysen zeigt sich ein gleichbleibend tiefer Seruminsulinspiegel, der gegenüber dem Normalwert nur geringgradig erhöht ist. Es lässt sich trotz erhöhter Glucosekonzentration im Blut kein wesentlicher Effekt auf die Insulinsekretion feststellen, sodass die Katecholamineinwirkung auf die Insulinsekretion deutlich zum Ausdruck kommt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei stoffwechselgesunden Ratten durch die stressauslösenden Manipulationen am Versuchstier (Narkose, operative Massnahmen, Bauchfellüberdehnung, Dialyse) vermehrt Glucocorticoide und Katecholamine von der Nebenniere an das Blut abgegeben werden. Die dadurch verstärkte Gluconeogenese der Leber bei gleichzeitiger Hemmung der Insulinsekretion, die verstärkte Glycolyse in der Muskulatur mit vermehrter Lactatbildung, sowie die gestörte periphere Glucoseutilisation führen zur Hyperglycämie. Sie ist unabhängig davon, ob Glucose oder Glucosevorstufen enthaltende Lösungen intraperitoneal verabfolgt werden.

Durch Versuche mit adrenaletomierten Tieren sollte die Richtigkeit dieser Erklärungen gefestigt werden. An adrenaletomierten Tieren wurden bei sonst gleichen Versuchsbedingungen "imitierte Dialysen", Dialysen mit zucker- und lactatfreier 0,9 %iger NaCl-Lösung und Dialysen mit Glucose, Xylit, Sorbit, Inulinose und Lactat enthaltenden Spülflüssigkeiten durchgeführt.

1. Eine Beeinflussung der Glucosekonzentration im Blut adrenaletomierter Tiere durch intraperitoneale Zufuhr von 50 ml Luft und durch Dialysen mit NaCl-Lösungen zeigte sich nicht. Die Blutzuckerwerte blieben im physiologischen Bereich bei einer Versuchsdauer von drei Stunden. Die vorher beschriebene stressbedingte Hyperglykämie trat nicht auf. Selbst bei Dialysen mit zuckerhaltigen Spüllösungen zeigten sich Veränderungen im Verhalten des Blutzuckerspiegels nur bis zu 99,0 mg% (Abbildung 7, Seite 28).
2. Das Verhalten des Serumlactats lässt bei adrenaletomierten Ratten im Vergleich mit normalen Ratten bei intraperitonealem Angebot von Glucose und Glucosevorstufen nur einen geringen Unterschied erkennen. Bei beiden Versuchsanordnungen kommt es zu einem gleich starken Anstieg der Lactatkonzentration im Blut. Inwieweit exogen angebotenes Lactat die Serum-Lactatkonzentration beeinflusst, lassen Untersuchungen mit "imitierter Dialyse" und mit Dialysen mit zucker- und lactatfreien Natrium-Chlorid-Lösungen erkennen. Dabei konnte bei adrenaletomierten Ratten der 3-stündigen Versuchsdauer keine signifikante Änderung des Serumlactatspiegels gegenüber dem Ausgangswert gemessen werden. Erst bei Dialysen mit zuckerhaltigen Lösungen, die zusätzlich jeweils 44,5 mval/l Lactat enthielten, wurde ein deutlicher Lactatanstieg im Blut nachweisbar.

Die Seruminsulinspiegel zeigen nach Adrenaletomie gegenüber stoffwechselgesunden Ratten ein unterschiedliches Verhalten. Bei "imitierter Dialyse" und Dialyse

mit zucker- und lactatfreier NaCl-Lösung wurden ähnliche Werte wie bei stoffwechselgesunden, nicht dialysierten Tieren gemessen, die als Normwerte zum Vergleich herangezogen wurden. Bei Verwendung zuckerhaltiger Spüllösungen konnten dagegen signifikant erhöhte Serumin-sulinspiegel gefunden werden, unabhängig davon, ob intraperitoneal Glucose, Xylit, Sorbit oder Fructose angeboten wurde. Das Verhalten von Blutglucose, Serumlactat und Serumin-sulinsekretion lässt somit erkennen, dass nach Adrenalektomie durch den Ausfall der Glucocorticoide und der Katecholamine der enzyminduzierende Effekt auf die Gluconeogenese in der Leber ebenso entfällt wie die Hemmung der Insulinsekretion durch die Katecholamine. Bei adrenaletomierten Tieren kommt es weder unter Stressbedingungen, noch unter Angebot von Glucose oder Glucosevorstufen zu erhöhten Blutzuckerwerten. Die insulinabhängige Regulation der Bluthomöostase bleibt hier weitgehend erhalten. Die in dieser Versuchsreihe ausgeführten Untersuchungen mit Mannit enthaltenden Spüllösungen zeigen eine Sonderstellung und bedürfen einer eigenen Besprechung. Mannit wird im Organismus nicht umgesetzt. Dialyseversuche bei stoffwechselgesunden und adrenaletomierten Ratten mit Spüllösungen, die 1,5 g% Mannit und 44,5 mval/l Lactat enthielten, liessen an stoffwechselgesunden Tieren gegenüber Versuchen mit anderen zuckerhaltigen Lösungen einen deutlich geringeren Anstieg der Blutglucose beobachten. Verglichen mit stressbedingten Blutzuckeranstiegen stellen sich am Ende der 6. Dialyseperiode die Blutzuckerwerte jedoch auf ein höheres Niveau ein. Die geringe Glucoseneubildung stoffwechselgesunder Tiere während Dialysen mit Mannit und Lactat enthaltenden Lösungen kann wahrscheinlich mit Lactatangebot über den bereits beschriebenen Stoffwechselweg unter Stresseinfluss erklärt werden.

Seruminsulin und Blut-Lactat stoffwechselgesunder Tiere verhalten sich bei Peritonealdialyse mit Mannitlösung wie bei Dialysen mit Glucose oder Glucosevorstufen enthaltenden Lösungen. Die Insulinspiegel im Blut liegen trotz erhöhter Blutzuckerwerte tief, während die Serumlactatkonzentration deutlich ansteigt.

Bei adrenalectomierten Ratten ist während Dialysen mit Mannit und Lactat enthaltenden Lösungen kein Einfluss auf die Blutglucosekonzentration zu erkennen. Wenn auch das angebotene Lactat als Glucosevorstufe zur Glucoseneubildung herangezogen wird, bleibt durch den Ausfall der Nebennierenhormone die Regulation der Glucosekonzentration im Blut gewährleistet, so dass ein Ansteigen der Blutzuckerwerte ausbleibt.

Da die eigentliche Ursache des Blutzuckeranstiegs in diesen Versuchen nicht deutlich herausgestellt werden konnte, wurde in einer speziellen Versuchsreihe die Lactatkonzentration der Spüllösungen erhöht.

In welchem Ausmass exogen zugeführtes Lactat eine Steigerung der Glucoseneubildung unter Stresseinwirkung bewirkt, zeigen Versuche an stoffwechselgesunden Ratten bei denen Peritonealdialysen mit 100 und 150 mval/l Lactat enthaltenden Lösungen durchgeführt wurden (Zusammensetzung siehe Seite 6). Innerhalb einer dreistündigen Versuchsdauer kommt es zu einem steilen Blutzuckeranstieg auf 300 bis 350 mg%.

Die gleichzeitig gemessenen Seruminsulinwerte lagen am Ende des Versuches jedoch im Normbereich und entsprachen denen, die an nicht dialysierten stoffwechselgesunden Ratten ermittelt wurden, so dass sich auch hier der hemmende Effekt der Katecholamine auf die Insulinsekretion eindrucksvoll auswirkt.

Nach Adrenalectomie hingegen steigen unter gleichen Versuchsbedingungen die Seruminsulinwerte deutlich an, während die Blutglucosekonzentration ihren physiologischen Bereich nicht überschreitet. Trotz Angebotes hoher Lactatkonzentration bleibt hier die Stoffwechsel-

situation voll kompensiert und verhält sich genau gegenseitig stoffwechselgesunden, nicht adrenaletomierten Tieren gegenüber.

Durch diese Untersuchungen an stoffwechselgesunden Ratten konnte gezeigt werden, dass Peritonealdialysen mit Glucose, Xylit, Sorbit und Laevulose mit jeweils 44,5 mval Lactat einen starken Anstieg der Glucosekonzentration im Blut bewirken. Xylit, Sorbit und Laevulose werden vom Organismus als Glucosevorstufen behandelt. Auch das zugesetzte Lactat dürfte zur Glucoseogenese Verwendung finden.

In einer zweiten Versuchsreihe mit adrenaletomierten Ratten, sowie durch Vorversuche konnte dargestellt werden, dass eine stressinduzierte diabetische Stoffwechselslage für die hohen Blutzuckerwerte verantwortlich zu machen ist.

Eine Sonderstellung nehmen Versuche mit Mannit enthaltenden Spüllösungen. Hier ist der Blutglucoseanstieg wesentlich geringer und wird zu einem Grossteil zu Lasten des Lactatzusatzes gehen.

Versucht man aus diesen Untersuchungsergebnissen Rückschlüsse auf klinische Dialysebehandlungen zu ziehen, so kann angenommen werden, dass die handelsüblichen Spüllösungen Schwierigkeiten in der Stoffwechselführung diabetischer Patienten machen dürften. Interessant wäre eine Anwendung von Mannit enthaltenden Spüllösungen, die anstelle von Lactat Acetat enthalten, womit keine Glucosevorstufen angeboten würden. Allerdings setzt dies eine volle Funktion der Nieren voraus, da Mannit vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird.

V. Zusammenfassung

Das Verhalten der Blutglucosekonzentration, des Seruminsulins und einiger anderer Stoffwechselparameter während Peritonealdialysen mit 1,5 g% Glucose, Sorbit, Laevulose oder Mannit sowie 44,5 mval/l Lactat enthaltende Spüllösungen wurden bei 161 stoffwechselgesunden und 30 adrenalektomierten Ratten untersucht.

Es sollte dabei geprüft werden, ob die Zuckeralkohole Xylit, Sorbit und Mannit, sowie Laevulose im Vergleich zu Glucose als osmotisch wirksame Zuckerzusätze zu Dialyselösungen einen nachteiligen Einfluss auf Glucosekonzentrationen im Blut bei normaler Stoffwechsellage bzw. nach Adrenalektomie ausüben.

Bei stoffwechselgesunden Ratten kommt es bei Peritonealdialysen sowohl unter 1,5 g% Glucose als auch unter 1,5 g% Xylit, Sorbit oder Laevulose enthaltenden Spüllösungen mit 44,5 mval/l zu einem starken Anstieg der Glucosekonzentration im Blut bei niedrigen Insulinspiegeln. Unter gleichen Versuchsbedingungen wurde eine Beeinflussung der Blutzuckerwerte bei adrenalektomierten Ratten hingegen nicht beobachtet, wobei jedoch unter gleichen Versuchsbedingungen ein deutlicher Anstieg der Seruminsulinwerte gemessen werden konnte.

Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse, sowie durch Vorversuche mit "imitierter Dialyse", darf angenommen werden, dass durch stressbedingte Katecholamineinwirkung bei nicht adrenalektomierten Ratten eine diabetische Stoffwechsellage ausgelöst werden kann.

Eine Sonderstellung im Rahmen dieser Untersuchungen zeigen Dialysen mit Mannit enthaltenden Spüllösungen. Es kommt hierbei zu einem wesentlich geringeren Blutzuckeranstieg bei stoffwechselgesunden Tieren, da Mannit nicht in die Gluconeogenese eingeht und zu über 90% über die Nieren ausgeschieden wird.

VI. Literaturverzeichnis

- 1) Aberle, B. und P.P. Figdor: Erfahrungen mit der Peritonealdialyse.
Wiener Med. Wschr. 117 (1967), 438
- 2) Andersen, O.S.: Das geänderte Säure/Basen-Blut pH-log $p\text{CO}_2$ -Nomogramm.
The Scand. J. of Clin. and Lab. Invest. 6 (1962), 14
- 3) Baer, D.M.: Die klinische Verwendung der Astrup pH-, $p\text{CO}_2$ - und Säure-Base-Überschussbestimmungen.
Radiometer A/S Emdrupvej 72 DK 2400 Copenhagen NV Denmark
- 4) Bässler, K.H.: Stoffwechsel von Xylit.
Scripta therapeutika 16
Vortrag 12. Mai 1966
- 5) Bässler, K.H. und G. Dreiss: Antiketogene Wirkung von Xylit bei alloxandiabetischen Ratten.
Klin. Wschr. 41 (1963), 953
- 6) Bässler, K.H. und D. Heesen.: Die Bildung von Leber und Muskelglycogen aus Xylit, Sorbit und Glucose bei gesunden und alloxandiabetischen Ratten.
Klin. Wschr. 41 (1963), 595
- 7) Bässler, K.H. und W.V. Reimold: Lactatbildung aus Zuckern und Zuckeralkoholen in Erythrocyten.
Klin. Wschr. 43 (1965), 169
- 8) Bässler, K.H. und G. Stein: Biochem. Grundlagen und Wirkungsunterschiede zwischen Sorbit und Fructose.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 348 (1967), 533

- 9) Bässler, K.H.,
G. Stein
und W. Belzer: Xylitstoffwechsel und Xylit-
resorption.
Biochem. Ztschr. 346 (1966), 171
- 10) Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie GmbH Weinheim Bergstr.
(1962)
- 11) Braun, L.: Das akute Nierenversagen.
Enke Verlag Stuttgart (1961)
- 12) Chazan, B.
et al.: Dialysis in Diabetics.
Jama Sept. 29 (1969), 209
- 13) Cohrs, P.,
R. Jaffé
und H. Meesen: Pathologie der Laboratoriumstiere.
Springer Verlag Berlin (1958)
- 14) Cronje, R.E.,
L.I. Malherbe
und V.E. Hesse: Erfahrungen mit der peritonealen
Dialyse.
MMW 31 (1965), 1490
- 15) Deutsch, E
und G. Geyer: Laboratoriumsdiagnostik.
Verlag Aug. Steinkopf Berlin (1969)
- 16) Dürr, F.
et al.: Die Bedeutung der Peritonealdia-
lyse für die Behandlung der chron.
Niereninsuffizienz.
Dt. Med. Wschr. 94 (1969), 65
- 17) Erdmann, G.: Zur Nierenverträglichkeit paren-
teral verabreichter Sorbitlösungen.
Klin. Schr. 19 (1960), 1002
- 18) Ganter, G.: Über die Beseitigung giftiger Stoffe
aus dem Blute durch Dialyse.
MMW. (1923), 1478

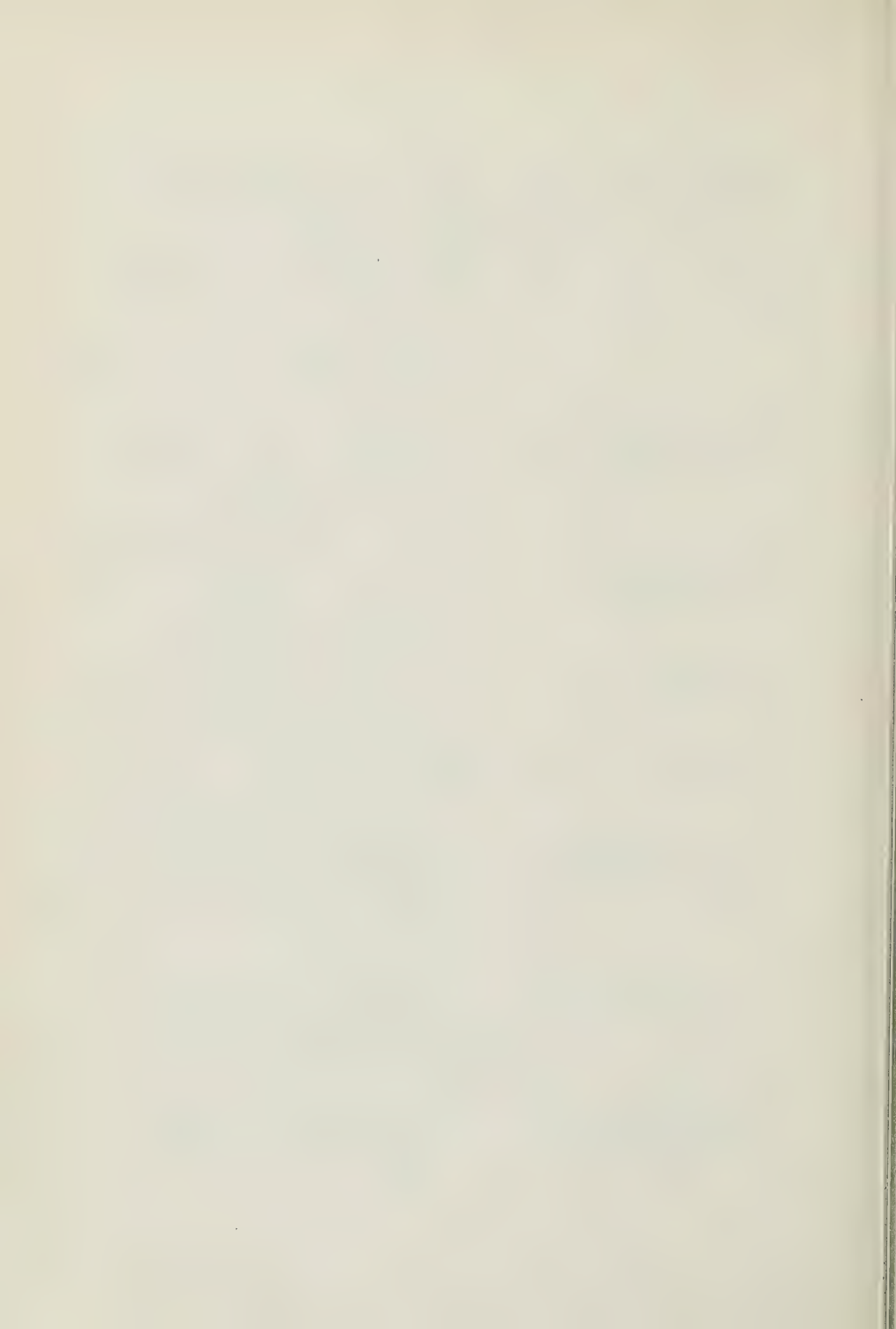
- 19) Halles, C.N.
and P.J. Randle: Insulin Immun-Assey Kid
(Double Antibody Method).
Lancet i. 200 (1963)
Biochem. J. 88 (1963), 137
- 20) Hamperl, H.: Lehrbuch der allg. Pathologie
und path. Anatomie.
Springer Verlag Berlin (1966)
- 21) Henning, N.: Klinische Laboratoriumsdiagno-
stik.
Urban Schwarzenberg München-
Berlin-Wien (1966)
- 22) Herrera, M.G.,
D. Karum,
N. Ruderman and
G.F. Cahill jr.: Non hormonal Factors in the
Control of Gluconeogenesis
Pergamon Press-Oxford.
New York (1966), 225
- 23) Ingle, D.J.
and Nezamis J.E.: Effect of Isoprel Upon Tole-
rance of the Eviscerate Rat
for Glucose.
Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 71
(1949), 352
- 24) Issekutz, B. jr.: Effects of High Blood Sugar
Levels Upon Hepatic Sugar Out-
put in Experimental Diabetes.
Fed. Proc. 17 (1958), 380
- 25) Jurgesen, J.C.: Dialysis for Lactic Acidosis
New England I. Med. 278 (1968)
1350
- 26) Kimmelstiel, P.
and C. Wilson: Amer. J. Path. 12 (1936). 83
- 27) Kopp, H.: Behandlung der chronischen Urämie
mit intermittierender Peritoneal-
dialyse.
MMW 16 (1967), 879

- 28) Kopp, H.: Kohlenhydrate als osmotisch wirksame Bestandteile von Peritonealdialyselösungen Peritonealdialyse Symposium. Mai 1967 Urban - Schwarzenberg München-Berlin-Wien (1967)
- 29) Krebs, H.A.: Gluconeogenesis. Pric. Roy. Soc. 159 (1964), 545
- 30) Krebs, H.A.,
R. Hems,
H.J. Weidemann
and R.N. Speake: The Fate of Isotopic Carbon in Kidney Cortex Synthesizing Glucose from Lactate. Biochem. J. 101 (1966), 242
- 31) Krebs H.A.,
R.N. Speake
and R. Hans: Acceleration of Renal Gluconeogenesis by Ketone Bodies and Fatty Acids. Biochem. J. 94 (1965), 723
- 32) Kuhlmann H.: Stoffwechseluntersuchungen unter Dialysebedingungen bei Nichtdiabetikern und Diabetikern. Tag der Nephrol. Gesellschaft Tübingen (1970)
- 33) Kuschinsky, G.
und H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1967)
- 34) Lang, K.: Xylit, Stoffwechsel und klinische Verwendung. Medizin und Ernährung Sonderdruck aus J. 9 (1968), 265
- 35) Lang, K.: Xylit als Nahrungskohlenhydrat Medizin und Ernährung II (1963) 45

- 36) Lawin, P.
und H. Burchardi: Störungen des Säure-Basen-Haushaltes als prä- und postoperative Komplikation, Erkennung und Behandlung. MMW 107 (1965), 590
- 37) Lieschke, H.J.,
U. Otto
und E. Fickweiler: Die ultrafiltrationsverstärkte Peritonealdialyse als Intensivtherapie bei Hyperhydration unter Verwendung sorbithaltiger Spüllösungen. Ztschr. inn. Med. 23 (1968), 704
- 38) Mac Craw E.F.,
M.J. Peterson
and J. Ashmore: Autoregulation of Glucose Metabolism in the Isolated Perfused Rat Liver. Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine 126 (1967), 232
- 39) Mehnert H.
und H. Förster: Stoffwechselkrankheiten, Biochemie und Klinik. Thieme Verlag Stuttgart (1970)
- 40) Müller-Plathe O.: Klinisch-pharmakologische Grundlagen der Acidosebehandlung. MMW 12 (1965), 583
- 41) N.N.: Mit der Technik weiterleben. Selekt 7 (1968), 467
- 42) N.N.: Die Peritonealdialyse Spüllösungen und Technik. Braun-Melsungen Pfrimmer & Co
- 43) Overzier, C.: Systematik der inneren Medizin. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1968)

- 44) Paschmi, C.
und K. Opitz: Die Beeinflussung der Insulin-
hypoglykämie durch Xylit.
Ztschr. für die ges. exp. Medi-
zin einschl. exper. Chirurgie
148 (1968), 22
Springer Verlag Berlin-Heidel-
berg-New York
- 45) Pitts, R.F.: The Renal Regulation of Acid-
Base Balance with Special Refer-
ences to the Mechanism for Aci-
difying the Urin.
Science 102 (1945), 81
- 46) Quellhorst, E.,
G. Mietzsch,
H. Henning
und F. Scheler: Verbesserte Wirkung der Peri-
tonealdialyse durch Ultrafil-
tration.
Dt. Med. Wschr. 92 (1967), 1417
- 47) Richterlich, R.: Klinische Chemie, Theorie und
Praxis.
Akademische Verlagsgesellschaft
Frankfurt a.M. (1968)
- 48) Scheler, F.: Peritonealdialyse Voraussetzun-
gen, Indikationen und Technik
Bericht über ein Symposium in
Kassel (1967)
B. Brauss Stiftung
- 49) Schweizerhall: Testbeschreibung zur photomet-
rischen Bestimmung des Serum-
eiweißes (Biuret).
Chemische Fabrik Schweizerhall

- 50) Seubert, W.: Cortisol als Enzyminduktor mit besonderer Berücksichtigung der Gluconeogenese.
Sonderdruck aus 18. Colloquium der Gesellschaft für physiol. Chemie vom 5. - 8.4. 1967 in Mosbach/Baden
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York
- 51) Shipplley, R.A. Carbohydrate and Acetone Body
and E.J. Huxmel jr.: Metabolism of Liver Slices and the Effect of Insulin.
Amer. J. Physiol. 144 (1945), 51
- 52) Somogyi, M.: Mechanism of Epinephrine Hyperglycemia.
Endocrinology 49 (1951), 774
- 53) West C.D. Modification of Colorimetric
and S. Rapoport: Method for Determination Mannitol and Sorbitol in Plasma and Urine.
Proc. of the Soc. f. exper. Biology and Medicine 70 (1949), 141
- 54) Wiechmann, E.: Über die Glucosenermeabilität der peripheren Gewebe bei Adrenalinidiabetes.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 154 (1927), 296
- 55) Zollinger, U.: Pathologische Anatomie Band 1
Allgemeine Pathologie.
Thieme Verlag Stuttgart (1969)
- Nachtrag
- 56) Hübener, H.J. Biochemie der NNR-Hormone.
und W.H. Staib Thieme Stuttgart 1965



Lebenslauf

Am 10. Februar 1945 wurde ich als drittes Kind der Eheleute Dr. med. Elisabeth Staudt, geborene Klein, und Dr. med. Jakob Staudt in Jachenau im Landkreis Bad Tölz geboren. 1946 zogen meine Eltern nach Bruckmühl an der Mangfall, wo ich im Herbst 1951 eingeschult wurde. Im September 1955 wechselte ich auf das Humanistische Gymnasium nach Rosenheim über. 1957 besuchte ich für ein Jahr das Humanistische Gymnasium in Scheyern und begann im Herbst 1958 am Deutschen Gymnasium in Freising das neue Schuljahr. Im Juli 1965 bestand ich dort die Reifeprüfung und wurde im November desselben Jahres zum Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München zugelassen. Ein Jahr später bestand ich hier die Naturwissenschaftliche Vorprüfung. Nach dem Physikum im Frühjahr 1968 wechselte ich auf die 2. medizinische Fakultät an der Technischen Universität München über und legte dort im Sommerhalbjahr 1971 mein medizinisches Staatsexamen ab. Zur Ableistung meiner Pflichtzeit in der Inneren Medizin befinde ich mich gegenwärtig im städtischen Krankenhaus Baden-Baden.

Für die liebenswürdige Überlassung des Themas
und die Übernahme des Referates spreche ich
an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. H. Mehnert
meinen ergebensten Dank aus.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Dr. med. H. Kuhlmann
für die freundliche Unterstützung bei der Be-
sprechung der Arbeit.

